

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1929-1930 N° 9

Contribution à l'étude
clinique, étiologique et histopathologique
de l'adéno-cancer du foie avec cirrhose

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 9 Novembre 1929

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Théophile SERRES

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 11 Septembre 1903, à PAU (Basses-Pyrénées)



LYON

Imprimerie BOSCH Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1929

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE, ÉTIOLOGIQUE
ET HISTOPATHOLOGIQUE
DE L'ADÉNO-CANCER DU FOIE AVEC CIRRHOSE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545319_0080

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1929-1930 N° 9

Contribution à l'étude
clinique, étiologique et histopathologique
de l'adéno-cancer du foie avec cirrhose

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 9 Novembre 1929

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Théophile SERRES

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 11 Septembre 1903, à PAU (Basses-Pyrénées)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1929

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie	COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — — — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — — — — Chimie minérale	BARRAL
— — — — — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	MAZEL	CHEVALLIER	MARTIN (Joseph)
TRILLAT	SANTY	DUMAS	ROCHET (Ph.)
SARVONAT	DUNET	DUFOUT	WERTHEIMER
FLORENCE (G.)	CHALIER (André)	DEVIC	BERNHEIM
ROCHAIX	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE	DECHAUME
RHENTER	NOEL	MANCEAU	POLLOSSON

M. BAYLE, Secrétaire.



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. FAVRE, président ; DEVIC, assesseur ;
GATE et BERNHEIM, agrégés,

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

En témoignage de ma reconnaissance et de ma respectueuse affection toujours égale.

A MA FEMME

A MA SŒUR, A MES FRÈRES

A MES COUSINS DUBOIS, TOURET, LACAY

Qui entourèrent nos années d'études de la plus franche sollicitude et de la plus sincère affection. Faible témoignage de ma reconnaissance.

A MON COUSIN, LE DOCTEUR LHEPT, ET SA FAMILLE

A MES COUSINES PANDELLE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVRE

*Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon
Médecin des Hôpitaux*

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse mettant à notre disposition son expérience et ses connaissances. Nous l'assurons de notre vive reconnaissance pour la bienveillance avec laquelle il nous a toujours accueilli et guidé au cours de ce travail.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE, ÉTIOLOGIQUE
ET HISTOPATHOLOGIQUE
DE L'ADÉNO-CANCER DU FOIE AVEC CIRRHOSE

CHAPITRE PREMIER

Etude clinique

Nous ne voulons pas retracer dans ce modeste travail, toute la symptomatologie de l'adéno-cancer du foie avec cirrhose, si bien décrite déjà, en 1888, par HANOT et GILBERT, dans leur mémoire sur les maladies du foie. Bien souvent, depuis, cette étude a été reprise, mais l'examen minutieux des cas qu'a bien voulu nous confier M. le Professeur FAVRE, montre l'importance d'un fait qui ne paraît pas avoir suffisamment retenu l'attention des auteurs et qui paraît, à notre Maître, de haute valeur pour établir chez un malade cirrhotique la réalité de la transformation néoplasique : nous voulons parler de la douleur.

Dans les communications ou rapports se rapportant à l'adéno-cancer du foie avec cirrhose que nous avons pu consulter dans la littérature médicale, nous avons pu noter que la douleur se rencontrait avec une remar-

quable régularité; de plus, dans toutes nos observations, nous retrouvons ce symptôme, non seulement au début de l'affection, mais encore à tous les stades de la maladie.

Certes, on peut voir le foie cirrhotique présenter parfois une certaine sensibilité, le fait est plutôt rare et si cependant cette douleur existe, elle n'a pas les mêmes caractères de continuité, ni d'intensité que nous retrouvons dans nos observations.

Cette douleur peut apparaître brusquement mais la plupart du temps, elle s'installe graduellement : douleur vague et erratique accompagnée d'un sentiment de tension permanente. Son siège est assez variable : c'est dans un cas l'épigastre qui est douloureux, dans un autre, le flanc droit ou le rebord des fausses côtes ; tantôt c'est tout l'abdomen qui est sensible et cette douleur va même jusqu'à s'irradier dans le membre supérieur ou inférieur du même côté.

Un caractère remarquable de cette douleur est sa continuité. C'est elle qui attire en premier lieu l'attention, c'est pour ce seul signe, persistant dans un cas depuis plus de dix mois, que plusieurs malades sont entrés à l'hôpital et tandis que bien d'autres signes, tels la tendance aux hémorragies, qui, pour MM. GARIN et CRÉMIEU, sont les seuls propres au début de l'adénocancer avec cirrhose, tels l'ascite qui fait souvent défaut contrairement à l'opinion de HANOT et GILBERT, s'estompent, la douleur au contraire se retrouve, non seulement au début de la maladie, mais encore pendant toute son évolution, régulière, continue, avec parfois même une nette tendance à empirer.

Nos malades accusent de la douleur dont l'intensité présente des degrés. Chez deux, cette sensation douloureuse, tout en existant cependant est très supportable, quoique continuelle. Il n'en est pas de même dans nos autres observations : chez R..., cette douleur au début vague, peu intense, consistant en une sensation de pesanteur s'exacerbe à mesure que la maladie évolue et arrive à avoir une telle acuité que la patiente doit s'aliter et que l'on se voit obligé de pratiquer des injections de morphine. Un autre malade, G..., présente une vive sensibilité hépatique que l'on crut pouvoir expliquer par un élément de stase dû à son cœur déficient, mais l'autopsie et l'examen microscopique permirent d'éliminer cette étiologie. Enfin, la douleur est tellement vive qu'elle simule un abcès amibien chez un sujet, justement soupçonné, par sa race, de dysenterie et qu'on aille jusqu'à pratiquer une intervention comme cela s'est produit pour Ah... Nous trouvons une pareille intervention, commandée par la douleur, dans l'observation XXIV du mémoire d'HANOT et GILBERT.

De plus, la subjectivité pourtant évidente de cette douleur a toujours été confirmée par l'objectivité que l'exploration pourtant prudente du foie, a remarquablement révélée. Chez tous nos malades, en effet, le moindre contact de la région hépatique est douloureux, avec quelques nuances cependant : si chez quelques-uns le contact de la main exploratrice est bien supportable, chez d'autres, au contraire, l'exploration ne peut être pratiquée sans arracher des cris aux malades, l'une même ne peut pas supporter le contact des draps. Enfin, lorsqu'on

palpe l'abdomen, il est facile de se rendre compte que la douleur est bien plus vive au niveau des bosses que présente le foie, qu'aux autres parties de l'organe.

A quoi est due cette douleur ? Certains auteurs pensent qu'elle est le fait de la périhépatite. Cette opinion est défendable. Mais nous n'avons pas trouvé constamment cette périhépatite au cours des vérifications.

La périhépatite est fréquente dans les cirrhoses ; elle est parfois très marquée, cela dans des cas où le malade n'accuse aucune douleur de la région hépatique et où l'exploration de l'organe le montre dur, déformé, mais indolore. La périhépatite, en outre, engendre des douleurs superficielles, intermittentes, qui ne ressemblent en rien aux douleurs profondes, continues, souvent généralisées des néoplasmes post-cirrhotiques. En présence de l'inconstance de cette périhépatite, nous ne nous arrêtons pas à cette explication de la douleur, car nous pensons que ce n'est pas elle qui peut expliquer ces douleurs extrêmement vives, nous croyons plutôt qu'elles sont dues à la distension brusque des zones hépatiques scléreuses par les néoformations cancéreuses. On nous objectera que le néoplasme secondaire du foie n'est pas douloureux, ou ne l'est pas au même degré : peut-être, dans ce foie scléreux, inextensible, la néoplasie se développant avec une très grande rapidité, comme elle le fait dans presque tous nos cas, provoque-t-elle des douleurs, en distendant la trame rigide d'un foie déjà cirrhotique, que ne peut réaliser un cancer secondaire se développant dans un foie jusquelà normal.

Il résulte donc de nos observations qu'en présence

d'un foie uniformément dur et dont la consistance est celle d'un foie cirrhotique, qui, sans qu'aucune cause puisse en fournir l'explication, est le siège de douleurs persistantes et se montre très sensible à la palpation, il faut soupçonner que le processus cirrhotique s'est compliqué et que parallèlement à lui, greffé sur lui, un cancer primitif est en voie de développement. Ce signe de la douleur devra désormais être recherché avec soin, trop constant dans nos cas pour que nous ne lui reconnaissons pas une très haute valeur.

CHAPITRE II

Etiologie

KELSCH et KEINER qu'il faut toujours citer à propos de ces questions, admettent l'évolution simultanée de la cirrhose et de ce qu'ils nomment d'adénome.

Pour eux, comme pour HANOT et GILBERT, les deux processus résultent de l'action du même agent irritatif sur le tissu conjonctif et sur l'épithélium hépatique. MM. GARNIER et CATHALA, qui rapportent cette opinion, ajoutent que « tant qu'on ne connaîtra pas la nature de cet agent et en particulier tant qu'on ignorera la cause du cancer, on sera réduit à des hypothèses.

Il y avait donc lieu d'étudier avec soin chez nos malades les circonstances étiologiques dont on pouvait incriminer le rôle dans l'apparition des accidents hépatiques. Ce côté de notre enquête nous a particulièrement préoccupé et, à ce point de vue, voici ce que nous apprend l'interrogatoire approfondi auquel nous avons soumis nos malades.

Nous ne parlerons pas ici de l'opinion de MURCHISON, qui invoque l'hérédité cancéreuse, cette question étant trop discutée pour que nous prenions position à ce propos, ni du traumatisme auquel les malades ont toujours tendance à attribuer leurs maux. Nous ne nous occuperons pas non plus du paludisme auquel MM. GARIN et CRÉMIEU veulent faire jouer un rôle. Nous n'avons pas trouvé, en effet, une seule communication où on puisse incriminer cette affection dans la genèse de la maladie qui nous occupe. Peut-être dans les régions où cette affection sévit, trouverions-nous l'impaludisme à la base de quelques adéno-cancers du foie avec cirrhose, car personne n'ignore avec quelle facilité cette maladie palustre fait de la sclérose hépatite.

Nous n'envisagerons ici seulement que les affections qui paraissent capables de produire dans un foie les lésions que nous étudions.

L'intoxication alcoolique est loin d'être négligeable. La plupart des auteurs lui font jouer le plus grand rôle et, en effet, on ne peut pas ne pas être frappé par le grand nombre d'observations où cette intoxication est incriminée. MM. GARIN et CRÉMIEU écrivent que c'est l'agent le plus constant, de même HANOT et GILBERT qui rapportent plusieurs cas où l'éthyl est en jeu. D'autres auteurs trouvent encore l'alcoolisme chez leurs malades, tels MM. BARJON et GARIN, CADE et SAVY, J. COURMONT et CRÉMIEU. Or, cette constance fait défaut dans nos observations et sur les cinq dont nous faisons état dans notre thèse, nous ne trouvons qu'une seule fois l'intoxication éthylique chez D..., qui reconnaît s'être livré à des excès alcooliques; et même, dans ce cas, cette

intoxication se trouve associée à une autre intoxication, la syphilis, dont nous essayerons de déterminer le rôle ultérieurement.

La tuberculose n'a pu être relevée chez aucun de nos malades, soit à l'examen clinique, soit par les méthodes de laboratoire, soit à l'autopsie. Cependant, il ne faut pas méconnaître le rôle de cette affection mis en lumière par l'observation de MM. CADE et SAVY : il s'agit d'un malade dans le passé duquel on ne trouve ni éthy-lisme, ni spécificité; ce malade atteint d'un adeno-cancer du foie avec cirrhose est soupçonné de tuberculose parce qu'il avait maigri, se sentait faible et qu'il présentait un épanchement pleural des plus nets. Cette façon de voir fut confirmée par l'autopsie et l'examen histologique: à la vérification, on trouva au poumon droit un petit nodule caséux dont l'examen microscopique révéla la nature tuberculeuse. Nous trouvons aussi la tuberculose dans l'observation XIX de HANOT et GILBERT, mais ces auteurs ne sont pas très affirmatifs quant au rôle que peut jouer cette affection.

En revanche, il est une autre infection sur laquelle nous voulons attirer l'attention : cette infection est la syphilis. Le bilan des rapports, que la spécificité présente dans nos cinq cas, s'établit comme il suit : sur les 5 observations que nous rapportons, nous trouvons 3 fois la spécificité, dans les 2 autres, qui sont plus anciennes, la recherche systématique de la syphilis n'a pas été pratiquée d'autant plus que chez Ah..., en présence du syndrome douloureux présenté, on pensait à un kyste amibien, et que, pour G..., l'attention était attirée par l'insuffisance cardiaque. Mais les ob-

servations plus récentes, où l'enquête sérologique a été soigneusement menée, apportent, en faveur du rôle de l'affection syphilitique, des documents dont le nombre et la valeur sont très impressionnants. F..., à 20 ans, a un chancre que l'on traite pendant quelque temps; à 35 ans, il présente une perforation de la cloison nasale et l'examen sérologique, pratiqué dans le service de M. le Professeur FAVRE, ne laisse aucun doute sur la nature des accidents qu'a présentés et que présente ce malade. De même D... a un bouton sur la verge à 40 ans et prend des pilules mercurielles; entré à l'hôpital avec le diagnostic de cirrhose hépatique compliquée d'accidents hémorragiques, sa réaction sérologique judicieusement pratiquée, se montre positive. Enfin R..., qui niait pourtant la spécificité, se voit contredit par la positivité de la réaction de Bordet-Wassermann. Dans une observation de MM. BONNAMOUR et GIRAUD, la spécificité existe aussi d'une façon certaine et M. BONNAMOUR pose expressément la question du rôle qu'elle est susceptible de jouer dans cette variété de cancer associée à de la cirrhose. Ce rôle est en outre admis par bien d'autres auteurs, HANOT et GILBERT, dans l'observation XXII; par MM. GARIN et CRÉMIEU, qui disent « que si le rôle de l'intoxication éthylique est le plus constant, il ne faut pas oublier que la syphilis est capable de produire de telles lésions ». Cette opinion est aussi celle de MM. DUMAS, CHAIX et BROCHIER et de M. MOLLARD, qui ont publié des observations où la réaction sérologique positive venait confirmer les présomptions que la clinique entrevoyait.

Dans les autres observations que nous avons trouvées

dans la littérature médicale, nous n'avons noté aucun renseignement au sujet de la spécificité et il est fort probable que si la réaction sérologique avait été systématiquement recherchée, elle se fût, en bien des cas, montrée positive, car, si l'alcoolisme a tendance à scléroser, si la tuberculose est capable de détruire, la syphilis, au contraire, reconstruit et c'est ainsi que souvent, voisinant avec des foyers de destruction, apparaissent des formations qui traduisent un pouvoir de réorganisation manifeste, par des édifications complexes et les éléments épithéliaux disloqués, éparpillés au sein du tissu conjonctif sclérosé, continuent à vivre dans ce milieu profondément modifié. Nous voyons par cela quelle facilité a la spécificité de produire des lésions qui peu à peu s'achemineront vers la malignité.

CHAPITRE III

Histogénèse

Notre thèse n'a pas eu pour but d'étudier complètement, au point de vue anatomo-pathologique, la variété de cancer hépatique associé à la cirrhose. Si nous avions dû le faire, nous nous serions exclusivement bornés à cette étude qui suscite d'intéressants problèmes et pour laquelle nous aurions utilisé le matériel de si belles préparations qu'a réuni notre Maître.

Sans aborder donc la description minutieuse des lésions histologiques, nous voulons, du moins, signaler quelques vues générales qui se dégagent nettement de l'étude de ces préparations.

Un fait est certain, c'est l'existence parallèle de lésions conjonctives extrêmement intenses et de lésions épithéliales. L'intérêt du problème, on l'a remarqué depuis fort longtemps, consiste à expliquer les relations qui existent entre ces altérations conjonctives et épithéliales.

On ne peut faire, à propos de ces rapports, que trois hypothèses :

Dans la première, on admet, avec SABOURIN, que la cirrhose est primitive, que l'inflammation a ouvert la marche et que le néoplasme n'est que l'aboutissement des altérations diverses que le processus sclérogène toxi-infectieux a produit dans le foie. C'est, nous le verrons plus tard, la conclusion à laquelle nous nous rangeons.

Une seconde hypothèse est celle qui voit dans cette variété de carcinose hépatique, comme l'ont écrit HANOT et GILBERT, dans leur travail sur les maladies du foie, à la suite de KELSCH et KEINER « la juxtaposition de deux processus indépendants dominés par les mêmes conditions étiologiques et non de deux évolutions morbides l'une commandant l'autre », ainsi que l'ont admis LANCERAUX et SABOURIN.

Enfin, une troisième manière de voir est celle de LANCERAUX, qui suppose que la cirrhose est la conséquence du développement dans le foie des nodosités néoplasiques. Pour cet auteur, donc, le cancer épithélial est primitif et la cirrhose n'est que secondaire. Cette dernière façon de voir ne serait soutenable que si la cirrhose n'existait seulement qu'aux pourtours du néoplasme, le reste du foie étant normal. Or, macroscopiquement, dans les cas rapportés, tandis que la transformation néoplasique n'est parfois que partielle, le foie est partout ailleurs clouté d'une cirrhose évidente. Histologiquement de plus, cette opinion n'est pas davantage soutenable, car dans toutes les coupes nous trouvons des zones de sclérose dans des points tout à

fait éloignés du néoplasme. Certes, il n'est pas rare de rencontrer autour des bourgeons néoplasiques des réactions du tissu conjonctif; dans certains cancers même, connus sous le nom de squirrhe, cette production exubérante du tissu fibreux traduit la marche lente du néoplasme et la réaction ici favorable du tissu conjonctif; mais dans ces squirrhes, il s'agit d'un tissu scléreux sans différenciations, plus ou moins riche en cellules. Tel n'est pas le cas de celui que nous trouvons dans nos préparations d'adeno-cancer du foie avec cirrhose. Il s'agit d'un tissu conjonctif au sein duquel apparaissent des organisations que l'on ne voit jamais dans l'ambiance des nappes fibreuses de signification purement réactionnelle : c'est ainsi que nous y trouvons des néocapillicules biliaires, des scléro-kystes canaliculaires, bref, toutes les lésions de reconstruction que l'on observe à la phase inflammatoire, non dégénérative des cirrhoses. Dans un cas même, nous avons pu voir dans ce tissu de sclérose d'abondantes fibres musculaires lisses, comme celles que l'on voit dans les foyers d'inflammation chronique et particulièrement dans les foyers d'inflammation syphilitique (1). On trouve également dans ces nappes conjonctives des éléments nerveux parfois en très grande abondance, tels que ceux qu'on trouve décrits dans le mémoire de MM. FAVRE et DECHAUME « Adénome et inflammation » (2). Toutes ces raisons nous portent à admettre la priorité des lésions cirrhotiques.

(1) FAVRE M. — Sur le développement normal des fibres musculaires lisses dans les foyers d'inflammation syphilitiques.

C. R. Société de biologie de Lyon. Déc. 1924.

(2) FAVRE et DECHAUME. — Adénome ou inflammation.

C. R. Journal de Médecine de Lyon. Déc. 1926.

Il importe, dans ces cas, et nous insistons sur ce fait d'examiner de très nombreux fragments de foie atteint de cirrhose avec néoplasme, car trop souvent on se contente de prélever en un seul point un fragment de tissu hépatique et l'on ne peut suivre ainsi, par comparaison des lésions observées en différents points l'aspect des modifications conjonctives et épithéliales, l'état du foie dans les portions où il n'est pas transformé et la subordination de ces diverses lésions.

Nous ne retenons pas d'HANOT et GILBERT, qui ont si bien étudié les néoplasmes du foie avec cirrhose, l'opinion de ces auteurs lorsqu'ils prétendent que le cancer et la cirrhose se développent simultanément sous l'influence d'un même agent irritatif. Une seule publication paraîtrait plaider en faveur de cette manière de voir: c'est l'observation publiée par MM. J. COURMONT et CRÉMIEU, qui ont vu chez un de leurs malades, le foie augmenter et diminuer de volume à plusieurs reprises. La raison de ces variations résidait, d'après ces auteurs, dans la prédominance momentanée de l'un ou de l'autre processus, le néoplasme déterminant l'hypertrophie, le scléreux la diminution de l'organe. Mais MM. J. COURMONT et CRÉMIEU ajoutent « que la cirrhose était antérieure »; en effet, l'histologie prouva la dualité des processus cirrhotique et cancéreux: le foie était scléreux même autour des îlots non cancéreux.

Cependant, HANOT et GILBERT ne méconnaissent pas l'antériorité des lésions inflammatoires, tout en professant sur les rapports de lésions épithéliales et conjonctives l'opinion que nous énoncions dans le précédent

paragraphe; en effet, nous extrayons de leur mémoire, à propos de l'histogénèse du cancer primitif avec cirrhose, la phrase suivante : « Par la nature des causes qui président à son apparition, par la coexistence fréquente avec la cirrhose, par le caractère des lésions épithéliales qui le constitue essentiellement, par le retentissement qu'il a sur le tissu conjonctif, il se range dans la série des états morbides que l'on est accoutumé de dénommer inflammatoires. » Ce rôle s'affirme également sous le nom d'hépatite parenchymateuse qu'ils proposent de donner. En effet, certaines infections sont susceptibles, par la continuité de leur action, de donner naissance dans un premier stade aux lésions inflammatoires proprement dites et ultérieurement en vertu de causes que nous connaissons mal, mais dont la réalité est bien établie à la dégénérescence néoplasique. C'est la raison pour laquelle les études étiologiques ont, en pareil cas, tant d'importance.

La manière de voir que nous soulignons dans notre thèse est celle qui voit dans la transformation cancéreuse un aboutissant, une transformation terminale. Nous savons encore bien peu de choses précises sur le cancer, mais l'une des notions les plus certaines que nous possédions à son sujet, est celle des rapports très étroits qui l'unissent aux inflammations chroniques. Les travaux consacrés depuis quelques années aux cirrhoses hépatiques, s'ils ont confirmé le rôle important de l'intoxication éthylique, ont cependant mis en évidence l'action pathogène de certaines infections et en particulier de la syphilis, comme l'a si bien montré notre Maître. Nous savons que cette dernière est sus-

ceptible d'atteindre tous les parenchymes et d'y provoquer, surtout par l'intermédiaire du système vasculaire, des perturbations qui portent sur le tissu conjonctif et sur les éléments épithéliaux. Il est frappant de voir qu'à côté des destructions s'édifient, dans les parenchymes ainsi modifiés, des groupements, des figures de reconstruction d'éléments épithéliaux qui ont subsisté après le bouleversement inflammatoire et qui créent des néo-formations épithéliales de fortune, différentes des formations normales, qualifiées, souvent à tort « adénomes ». De plus, M. le Professeur FAVRE a montré que la spécificité ne se borne pas à détruire, elle édifie et il est fréquent de rencontrer des signes histologiques qui traduisent la vitalité de ces formations épithéliales subsistant au sein du bouleversement inflammatoire, s'organisant, se groupant avec tous les caractères d'une activité singulièrement développée. Et ces édifications épithéliales anormales, dont les rapports physiologiques sont si profondément changés, présentent, très souvent, une transformation cancéreuse, ce dont on peut se rendre compte par l'examen des coupes qui montrent dans de vastes territoires de sclérose conjonctive tous les intermédiaires entre la cellule hépatique normale ayant toutes ses propriétés et la cellule anarchique du néoplasme.

MM. GARNIER et CATHALA écrivent que l'on en sera réduit à des hypothèses au sujet du cancer compliquant certaines cirrhoses tant que l'on ignorera la cause du cancer.

Cependant, il n'est pas nécessaire d'avoir résolu le problème du cancer pour apporter aux états que nous

études d'utiles clartés. Un grand pas nous paraît être fait, si nous connaissons les états qui y prédisposent et nos observations nous permettent de penser qu'au premier rang des causes pathogènes aboutissant à l'évolution pathologique maligne du système hépatobiliaire, que nous avons pris comme sujet de thèse, doivent être placées les intoxications, les inflammations chroniques, et, en particulier, l'inflammation syphilitique.

Observations

OBSERVATION I

B... Ahmed (50 ans). Le malade entre dans le service le 15 octobre 1920, pour des douleurs de l'hypochondre droit. Il dit avoir eu, il y a quelques années, une inflammation dont on ne peut préciser la nature, le malade étant difficile à interroger, et qui nécessita l'amputation de la phalangine de l'index droit. Il aurait eu également une atteinte de dysenterie. On n'a pas d'autres renseignements sur ses antécédents.

Il dit souffrir, depuis relativement peu de temps, de douleurs violentes sous les fausses-côtes droites ; ces douleurs ne feraient qu'augmenter depuis l'époque où elles ont apparû. Actuellement, elles occupent toute la partie droite de l'abdomen et se prolongent jusque dans la fosse iliaque. Le malade nous dit aussi avoir beaucoup maigri depuis quelque temps.

A l'entrée, on note que tout l'hypochondre droit est distendu par un foie très volumineux, dont le bord inférieur est perçu à 5 travers de doigt des fausses-côtes ; on suit le rebord hépatique qui va se perdre à gauche

sous les côtes. Les téguments sont, à la surface de ce foie, tendus, luisants et comme œdemaciés; la moindre pression est extrêmement douloureuse à ce niveau, la douleur est exquise à l'épigastre. La rate n'est pas perçue. Il existe une ascite manifeste avec légère circulation collatérale. L'examen de l'appareil pulmonaire décèle une submatité de la base droite avec de petits frottements râles sans souffle. Les urines sont rares et rouges, la température est au voisinage de 38. En raison des douleurs extrêmement vives que présente le malade, la fièvre légère, de la constatation d'un point phrénique droit, de la notion de dysenterie ancienne, de la sensibilité extrême du foie, le diagnostic est celui d'hépatite amibienne. On injecte au malade de l'émétine à la dose de 0,08 cgr. par jour, mais la sédation attendue ne se produit pas: le foie semble même augmenter de volume, la douleur est devenue extrêmement vive et l'on se décide à recourir à une intervention exploratrice pratiquée par M. le Professeur BÉRARD.

Intervention le 30 octobre 1920. — L'intervention montre une ascite hémorragique relativement abondante et un foie très volumineux, à la surface duquel apparaissent des nodules d'aspect néoplasique. Le malade, très affaibli, succombe cinq jours plus tard.

A l'autopsie, on ne trouve rien de notable à l'examen de l'appareil respiratoire, ni du cœur. Le foie est énorme, il est infiltré de masses néoplasiques jaunâtres peu saillantes, particulièrement confluentes dans le lobe droit. Le néoplasme n'est pas toujours disposé en nodules parfaitement limités; en certains points, les parties néoplasiques se confondent avec le parenchyme

dont la consistance est très nettement accrue. La capsule du foie est épaissie. L'examen minutieux des pièces ne montre aucune autre localisation néoplasique que l'on pourrait considérer comme le point de départ du cancer hépatique. M. Paviot, qui assiste à l'autopsie, est, comme le Professeur Favre, d'avis qu'il s'agit d'un néoplasme primitif du foie.

Le fait caractéristique chez ce malade a été l'intensité extrême des phénomènes douloureux tellement marqués qu'ils ont fait croire à un abcès hépatique et que l'on a eu recours à une intervention chirurgicale.

Examen microscopique. — L'examen microscopique a porté sur le foie et aussi sur le rein droit où l'on avait observé un nodule blanchâtre du volume d'un petit pois, au niveau d'une des pyramides.

Examen du foie. — Le foie est atteint d'une cirrhose avec adeno-cancer. Dans des points tout à fait éloignés du néoplasme, le foie présente avec la plus grande netteté des lésions de cirrhose, il s'agit d'une cirrhose à larges travées découpant irrégulièrement le parenchyme. Dans les travées de cette cirrhose, on note, en de nombreux points, une infiltration de petites cellules qui attestent que le tissu conjonctif est en pleine réaction inflammatoire. Les vaisseaux qui parcourent ce tissu conjonctif sont nombreux et en certains points très dilatés, bourrés de globules rouges. Les figures de reconstructions épithéliales sont nombreuses dans ces travées de sclérose; elles apparaissent tantôt sous la forme de petits capillicules, tantôt sous celle de canaux à lumière plus large, à épithélium prismatique; parfois on les voit affecter la forme de cavités irrégulières.

tapissées d'un épithélium relativement bas. Des larges travées de sclérose partent des faisceaux conjonctifs qui pénètrent dans les lobules, isolent les cellules que l'on retrouve par place réduites à quelques unités isolées dans le tissu conjonctif. La capsule du foie est très épaissie, de gros fascicules nerveux se voient en certains points dans les larges travées de tissus conjonctif. Il existe donc, d'une façon certaine, une cirrhose ancienne qui, en certains points, est une cirrhose pénétrante dissociante.

Lorsqu'on examine certaines portions cirrhotiques, on constate que les cellules hépatiques en des points relativement rares, ont perdu leur ordonnance normale: tantôt la travée est simplement bouleversée, tantôt les cellules tendent à s'orienter comme autour d'une lumière centrale; en ces points, la travée hépatique modifiée reproduit le type de ce que l'on désigne sous le nom d'adénome trabéculaire; mais ces zones sont discrètes et si l'on n'examine pas de très près, on ne les remarque pas, l'aspect est celui d'une cirrhose en pleine évolution.

Le néoplasme qui envahit le foie, tantôt distinct, tantôt en s'infiltrant dans l'organe, est un néoplasme hépatique certain qui a pour point de départ la cellule des travées. Il est très facile de voir, en un nombre considérable de points, les modifications progressives des cellules hépatiques, l'apparition, au sein des travées, de cellules volumineuses à noyau très anormal pourvu d'un très gros nucléole et qui représente à l'état, pour ainsi dire isolé, à côté des cellules voisines quiescentes, des cellules néoplasiques. En des points franche-

ment néoplasiques, on rencontre des boyaux de cellules atypiques dont le protoplasma acidophile garde la coloration des cellules hépatiques. Certains de ces nodules ont procédé à l'effraction des cavités vasculaires qui paraissent être des veines dans la lumière desquelles leurs bourgeons ont pénétré.

Aucun doute ne peut subsister sur la filiation de ces éléments néoplasiques et l'on est bien en présence d'un cancer qui s'est développé aux dépens des cellules hépatiques dans un foie envahi par une cirrhose manifestement ancienne et qui a profondément bouleversé l'organe.

Il eût été intéressant d'étudier avec soin tous les viscères de ce malade; le rein seul a été examiné en raison de l'existence du nodule signalé.

Il faut noter que ce rein est atteint de lésions vasculaires considérables et que le nodule considéré comme néoplasique est, en réalité, un nodule fibreux au sein duquel il ne persiste que de très rares tubes. Par sa limitation, sa sclérose dense, ce nodule est certainement un nodule de sclérose vasculaire, une sorte d'infarctus ancien.

Le parenchyme hépatique n'était pas donc seul touché chez ce malade, ainsi que l'atteste l'important îlot de sclérose nodulaire d'origine vasculaire visible dans le rein.

OBSERVATION II

G..., 73 ans. La malade entre dans le service du Professeur Favre le 18 octobre 1920, pour des douleurs

dans le flanc droit et pour de l'œdème des jambes qui est apparu depuis deux ans et qui s'est progressivement accusé depuis quelque temps. Les antécédents de cette malade tels qu'on les révèle dans son interrogatoire, ne présentent que peu d'intérêt : elle n'a jamais eu d'affections graves, elle n'aurait pas fait d'excès de boisson et l'enquête menée dans son entourage confirme absolument ce fait.

« Depuis 10 ans, dit-elle, elle aurait des troubles gastriques, des nausées, des vomissements apparaissant irrégulièrement et sans horaire fixe. » Depuis 3 mois, les digestions sont devenues plus difficiles et surtout la malade se plaint d'une anorexie très marquée et de douleurs vives au niveau de l'épigastre.

A l'examen, on constate que la malade présente un œdème très marqué des membres inférieurs remontant jusqu'à la paroi abdominale et aux lombes ; le visage est bouffi et sur les mains et la face s'observent des lésions tégumentaires variées : atrophies cutanées, taches pigmentaires, verrucosités. Le cœur augmenté de volume, bat sous la sixième côte, l'auscultation de la pointe montre un rythme de galop, les bruits sont assourdis et la tension est de 15/10. L'examen thoracique ne montre qu'un peu de submatité des bases. L'abdomen révèle une hypertrophie hépatique très notable, le foie est gros et dur, mais il est très difficile de l'explorer par suite de l'œdème de la paroi et de l'adiposité de la malade. Ce foie est très douloureux, particulièrement dans la région épigastrique, la rate ne paraît pas tuméfiée, les urines rares et foncées, ne contiennent ni sucre, ni albumine. Les pupilles réagissent, les réflexes

sont normaux, l'examen, par ailleurs, est absolument négatif.

29 octobre 1920. NOTE DE M. LE PROFESSEUR FAVRE.
— On se trouve en présence d'une malade ayant un foie douloureux et dur et des signes d'insuffisance cardiaque. En raison de la douleur hépatique, on pense à l'existence d'un foie de stase ou du moins à l'intervention d'un élément de stase sur un foie antérieurement atteint de cirrhose. Il est difficile de savoir si la malade a de l'ascite étant donné le gros œdème de la paroi et de l'adiposité de la malade.

4 décembre 1920. — La malade a succombé aujourd'hui; elle a continué à présenter des signes de fléchissement cardiaque et des épanchements pleuraux que l'on a dû ponctionner à plusieurs reprises.

Le foie est toujours resté remarquablement douloureux pendant toute cette période. Dans les derniers jours, est apparue une adénopathie sus-claviculaire. En raison de la cachexie de la malade dont les téguments avaient pris une teinte jaune paille, en raison de l'œdème énorme et de l'échec des médications toni-cardiaques, on s'était rangé au diagnostic de néoplasme hépatique ou plutôt à celui de cirrhose avec néoplasme.

Autopsie. — Nous noterons surtout ce qui a rapport au foie, à la rate et aux organes de la cavité abdominale. Le foie est abaissé et beaucoup moins gros que ne le faisait penser l'exploration abdominale. C'est un foie scléreux qui présente en son lobe gauche un nodule néoplasique du volume d'une mandarine et quelques nodules plus petits dans le voisinage. On trouve des

métastases dans les ganglions prévertébraux, médiastinaux et sus-claviculaires gauches. Le mésentère est rétracté et le côlon transverse est adhérent à la face inférieure du foie. Le cœur modérément hypertrophié, ne présente aucune lésion valvulaire, ni musculaire appréciable.

Examen microscopique. — Le foie est à étudier : 1° en dehors du néoplasme ; 2° dans les zones néoplasiques.

1° En dehors du néoplasme, le foie présente des signes de cirrhose de date ancienne remarquable par l'épais volume de ses travées. Dans les larges îlots de tissu conjonctifs, certaines particularités méritent d'être relevées : les canaux biliaires sont dilatés, leur paroi est remplacée par une sorte de cavité irrégulière creusée dans un tissu conjonctif épais ; il s'est formé là de véritables scléro-kystes canaliculaires.

A côté des gros canaux, on rencontre des canalicules plus petits à type de capillicules ou de canaux plus larges ; dans ce même tissu conjonctif s'observent des cavités vasculaires très larges dont les parois sont formées d'un tissu fibreux avec quelques fibres musculaires, mais il est difficile de savoir quelle est la nature de ces vaisseaux profondément modifiés. De petites artérioles que l'on observe au voisinage de ces gros vaisseaux ont une lumière rétrécie par des lésions d'endarterite chronique ; de gros nerfs néo-formés se voient semés dans ce tissu conjonctif qui, par place, contient très peu d'éléments cellulaires, alors qu'en d'autres points existent des nodules inflammatoires très appa-

rents. La capsule hépatique est considérablement épaisse.

2° *Dans les zones néoplasiques.* — On est en présence d'une tumeur dont l'interprétation ne souffre aucune difficulté et qui provient sans conteste de la cellule des travées hépatiques. L'aspect le plus fréquent est celui du néoplasme hépatique trabéculaire dont les cellules ont conservé, vis-à-vis des colorants, des réactions semblables à celles de la cellule hépatique. Elles forment des groupements dont les noyaux sont disposés à la périphérie et dont le centre présente fréquemment une lumière plus ou moins nette comme si le foie était retourné au stade de glande tubuleuse, à sécrétion externe. En certains points, les cellules plus petites, moins acidophiles, forment des dispositifs canaliculés qui se rapprochent de ceux de néo-canalicules des cirrhoses. Tous les intermédiaires existent entre les travées normales et les divers types de déviation des cellules hépatiques qu'il serait trop long de décrire ici.

OBSERVATION III

F..., Le malade vient dans le service de M. le Professeur Favre, le 12 juillet 1924, parce que depuis trois mois environ il maigrit, s'affaiblit et que son abdomen a pris un énorme développement. Il n'y a rien à noter de particulier dans l'enfance du malade. A 20 ans, il contracte la syphilis, est traité peu de temps et ne s'est plus soigné depuis. Quelque temps après cette infection

ont évolué des accidents qualifiés furoncles : ils se manifestaient par une tuméfaction assez lentement développée, sans douleurs vives ; ces furoncles (?) ont laissé sur les bras, les jambes et la nuque des cicatrices. En même temps, le malade a eu une perforation de la cloison. A 35 ans, cet homme est atteint d'une bronchite et tous les hivers, à peu près, il a présenté de la toux. Enfin, il y a 9 ans, le malade a eu une affection des bourses très douloureuse, à développement rapide, pour laquelle une opération chirurgicale fut pratiquée et donna issue à une assez grande quantité de pus.

L'affection actuelle abdominale n'aurait été notée par le malade que depuis quelques mois. Jusque-là, très gros, obèse même, puisqu'il a pesé 116 kilos, le malade maigrit rapidement ; actuellement, son poids n'est que de 95 kilos, il perd l'appétit, s'affaiblit, son ventre est douloureux et grossit rapidement.

A l'examen, on est frappé par l'énorme développement de l'abdomen ; le foie, extrêmement hypertrophié, dépasse le rebord costal de deux travers de main au creux épigastrique ; ce foie est particulièrement dur, sa surface est accidentée de bosselures dures, peu saillantes et étalées ; enfin, il est douloureux à la palpation. Hypertrophie énorme, dureté, sensibilité, telles sont les trois grandes modifications que révèle l'exploration. La rate paraît être grosse, mais on ne saurait l'affirmer, la palpation étant rendue difficile par la tension et l'épaisseur des parois ; la percussion splénique ne donne pas de renseignements précis ; il existe certainement de l'ascite.

L'examen pulmonaire révèle aux deux bases des râles

humides ; le cœur paraît gros, sans souffles, la tension est de 17/10. Les urines contiennent un faible disque d'albumine. Les réflexes rotuliens persistent ; par contre, l'achilléen gauche est totalement aboli, le droit faible et épuisable. Les pupilles sont paresseuses et leur bord est irrégulier. L'examen sérologique est très positif.

En résumé, il s'agit d'un malade qui présente un état d'affaiblissement général, progressant de jour en jour depuis cinq mois ; son teint est légèrement ictérique, l'examen montre un foie hypertrophié avec quelques bosselures. Ce foie est douloureux, il existe un peu d'ascite. Le malade nie tout excès éthylique, mais il faut retenir qu'il a eu, à 20 ans, un chancre syphilitique et qu'actuellement il présente des troubles manifestes des réflexes rotuliens et des réactions pupillaires pathologiques. Il semble qu'il faille retenir l'existence de cette syphilis ancienne pour interpréter, à défaut d'alcoolisme, les accidents hépatiques que présente ce malade.

Le malade est mort très rapidement. Il est à noter qu'il a accusé, pendant son séjour à l'hôpital, des douleurs vives au niveau du foie, que l'ictère s'est accusé et qu'un syndrome hémorragique s'est ébauché sous forme de plaques purpuriques autour de l'ombilic.

Autopsie. — L'ouverture de l'abdomen montre l'existence d'une ascite hémorragique assez abondante qui s'est développée dans les derniers jours. Les poumons sont simplement congestionnés et oedémateux, ils ne présentent aucune lésion tuberculeuse. Le cœur est hypertrophié (490 gr.) sans lésions manifestes ; l'aorte est tapissée de plaques saillantes opalines, dont une seule

et calcifiée. Le foie est énorme : 5 kg. 500, son aspect est très particulier : il est comme bourré d'innombrables nodules jaunâtres qui font saillie à la surface de la coupe. Au lobe gauche, l'aspect granuleux fait place à une sorte de tuméfaction plutôt lisse, parcourue par de gros vaisseaux qui rampent sous la capsule hépatique. A ce niveau, la consistance du foie change, l'organe est mou et dépressible.

Dans les parties vraiment granuleuses, les nodules jaunâtres sont entourés d'un tissu de teinte rouge brune, la consistance est ferme, mais cependant ce viscère paraît moins dur que dans certaines cirrhoses. Les nodules jaunâtres sont à la coupe très confluent, c'est à peine s'ils laissent en certaines régions une fine serrissure qui les isole ; ces nodules ont des limites nettes, leur volume moyen est celui d'un petit pois. Au niveau de la partie saillante et dépressible du lobe gauche, l'aspect du foie à la coupe n'est pas modifié essentiellement : ce sont les mêmes nodules, mais plus larges, plus diffluent. On ne saurait mieux comparer les différences entre les deux zones, qu'en supposant ces nodules, fusibles ramollis et étalés dans toute la portion dépressible du lobe gauche. Certains nodules présentent une déliquescence plus avancée ; ils forment alors une boue jaune *verdâtre* de la couleur de la farine de moutarde, sorte de pâte mal liée qui adhère au couteau et que l'on dilacère quand on veut la couper.

Il n'existe pas de ganglions abdominaux, le mésentère est épaissi et nettement rétracté. L'examen minutieux des divers organes de la cavité abdominale et spécialement de l'intestin ne montre aucune lésion néoplasique, ni de généralisation.

L'œsophage apparaît comme lavé; dans l'épaisseur de sa muqueuse on trouve un grand nombre de petits nodules opalins de la grosseur d'une tête d'épingle en verre, véritables petits kystes de la muqueuse qui a subi cette transformation sur une très grande étendue: on trouve en effet des kystes depuis le début de l'œsophage jusqu'au cardia. L'estomac ne présente aucune lésion. La rate est modérément hypertrophiée; son poids étant de 350 gr. Les reins sont de volume inégal; le gauche, plus gros que le droit, présente de petits trous creusés dans le parenchyme et quelques kystes dont le plus gros a le volume d'une noisette; ils sont logés dans la région cortico-pyramidale, leur paroi est unie, il n'existe pas de signes de néphrite interstitielle. Sous la capsule on constate sur l'un et l'autre rein, de petites dépressions étoilées avec rétractilité du parenchyme, ailleurs la capsule se détache assez facilement, mais elle est plus épaisse que normalement et de teinte blanchâtre.

Examen histologique. — Le foie du malade présente à l'étude des zones d'aspect bien distinct. Sur de nombreux points on se croirait en présence d'une cirrhose: la capsule est épaissie, de vastes bandes de sclérose traversent en tous sens le parenchyme épathique. Dans les plus larges de ces zones on trouve des canaux biliaires d'assez gros calibre dilatés et entourés d'une bardure conjonctive extrêmement épaisse: l'aspect est celui de scléro-kystes canaliculaires. A côté de ces gros canaux on trouve en abondance des néo-formations, les unes tubulaires, les autres plus larges formant de petites cavités arrondies, tapissées d'un épi-

thélium prismatique. Les îlots hépatiques compris entre les travées sont par place formées de cellules d'aspect normal, mais sur beaucoup d'autres points ces cellules présentent des modifications pathologiques : elles n'ont pas toujours dans un même lobule la même chromaticité; sur les coupes colorées à l'hématéine-éosine, les unes sont éosinophiles comme les cellules hépatiques normales, d'autres basophiles, hématéiphiles. L'ordonnance des travées subit par place dans ces lobules une édification très nette; les cellules tendent à se grouper autour d'une sorte de lumière centrale à la façon d'un petit lobule glandulaire. Certaines cellules présentent des noyaux volumineux à chromatine plus riche et plus fortement colorable que celle des cellules normales. Dans certains lobules, par contre, les cellules hépatiques ont un noyau peu colorable et sont en voie de dégénérescence. En somme, il existe dans ce foie des lésions anciennes de cirrhose avec néo-formations, des signes d'hépatite avec dégénérescence de certains îlots de cellules hépatiques et des signes d'activité anormale, de déviation de la travée hépatique (modification par places de l'ordonnance des travées, gigantisme nucléaire et cellulaire). L'aboutissant de ce processus se marque dans d'autres points par une transformation complète de certains lobules hépatiques où les cellules forment de petits amas pseudo-acineux où les noyaux sont disposés à la périphérie du protoplasma granuleux acidophile creusés ou non d'une lumière et qui contient fréquemment des blocs d'une substance rouge brique avec l'hématéine-éosine. Il est important de noter ces altérations complexes du foie; les nodules épithélio-

mateux constitués qui ont les mêmes dimensions et les mêmes formes que certains lobules voisins encerclés de sclérose, ne sont en réalité qu'une manifestation, la plus nette il est vrai, des altérations très variées dont ce foie permet l'étude.

OBSERVATION IV

D..., 54 ans. Le malade entre le 16 janvier 1925 dans le service de M. le Professeur Favre, avec le diagnostic de cirrhose hépatique compliquée d'accidents hémorragiques. Le malade est courtier et a fait pendant assez longtemps des excès éthyliques: c'était un buveur de vin. On relève en plus dans son passé diverses maladies vénériennes: il a eu plusieurs blennorrhagies pendant son service militaire et il y a 10 ans un petit bouton sur la verge (?) qui fut traité par des pilules mercurielles. Au cours de la guerre le malade a été réformé pour glycosurie.

En 1920 cet homme, qui avait présenté des crises abdominales douloureuses, accompagnées de vomissements, qualifiées coliques hépatiques, consulte un médecin et il faut noter avec soin que le docteur, à cette époque, a dit au malade que son foie était gros. C'est depuis huit mois que des accidents nouveaux sont apparus et que le malade a été pris de douleurs abdominales, de ballonnements, qu'une anorexie de plus en plus marquée s'est établie. Pendant cette période on aurait constaté de la fièvre qui aurait parfois dépassé

39°, du subictère, des pituites matutinales parfois teintées de noir et ressemblant à de la suie délayée. L'anorexie est depuis quelques jours devenue complète, le malade a des sensations de pesanteur douloureuses, surtout au niveau de la région épigastrique. Le malade était très gros, il a depuis quelque temps considérablement maigri.

A l'examen. — On se trouve en présence d'un homme au visage altéré, subictérique, terreux, qui se plaint des troubles digestifs déjà signalés. L'abdomen est tendu, ballonné, mais on peut cependant l'explorer facilement. Le foie apparaît très volumineux, très dur, la vésicule n'est pas perçue; la rate est perceptible, mais pas accessible à la palpation; il n'existe pas d'autres signes nets de la série cirrhotique: pas d'ascite, du moins cliniquement appréciable, pas de circulation collatérale, pas d'hémorroïdes. L'examen de l'appareil respiratoire ne permet de relever qu'une respiration emphysémateuse avec de l'obscurité de la base droite. Rien à noter concernant le cœur et les vaisseaux, la tension est 11/6. L'examen du système nerveux est négatif. Les urines foncées, rares, toutes en couleur, ne contiennent ni sucre ni albumine, mais des pigments et des acides biliaires.

26 janvier. — NOTE DU PROFESSEUR FAYRE. — L'état du malade à l'entrée est très précaire, il est amaigri, la langue est rouge et vernissée, les lèvres recouvertes de fugalosités noirâtres, peut-être aussi de débris de caillots sanguins. Le malade urine peu, les urines sont foncées, de couleur brune. Le teint est à la fois terreux et biliaire, les conjonctives sont jaunes. L'abdomen

est volumineux, étalé, s'il existe de l'ascite elle est en très petite quantité. Le foie très volumineux est d'une extraordinaire dureté, il déborde de cinq travers de doigt le rebord des fausses côtes, son bord est irrégulier, la palpation en est douloureuse. On ne peut se prononcer sur l'état de la rate qui n'est pas accessible à la palpation. La base du poumon droit est mate avec un léger souffle, il existe très probablement à cet endroit un peu de liquide. Il n'y a pas d'œdème des membres inférieurs, mais le malade dit qu'il a eu, il y a quelque temps, les jambes enflées. De plus il paraît bien avoir eu à diverses reprises de petites hématoméses et des mœlenas.

13 février. — Le malade est mort très rapidement; il s'était beaucoup affaibli et depuis quelques jours ne s'alimentait plus du tout.

Autopsie. — L'ouverture de la cavité abdominale laisse voir du liquide ascitique modérément abondant et un petit épanchement dans la plèvre droite. Le foie est énorme, 3 kg 900, sa surface est hérissée de granulations dont les plus volumineuses ont les dimensions d'un petit pois. La capsule du foie est épaissie, le viscère est très dur, sa consistance est celle du foie cirrhotique, toutefois cette cirrhose n'a pas absolument les caractères des cirrhoses atrophiques éthyliques. A la coupe de l'organe on constate qu'il n'a pas un aspect uniforme, mais l'on voit s'entremêlant les unes les autres des zones dont l'aspect est variable: c'est ainsi qu'on trouve des zones où le parenchyme est franchement jaune, à côté d'elles il présente une coloration gris verdâtre; on trouve enfin des zones hémorragiques de consistance dif-

fluente. Il existe en somme un véritable aspect de marqueur qui rend difficile la description. Il n'y a pas de ganglions hilaires, la rate est médiocrement hypertrophiée, son poids accuse 275 gr.

En présence de l'aspect particulier du parenchyme hépatique, le diagnostic porté est celui de cirrhose atypique avec probablement adéno-cancer. L'exploration du tractus gastro-intestinal le montre indemne de toutes lésions, il n'existe aucune néoplasie de l'appareil digestif. L'aorte ne présente que quelques plaques gélatiniformes discrètes. Le cœur est flasque, décoloré, et les valvules sont saines. L'examen pulmonaire ne révèle rien, à noter cependant l'existence d'un rein en fer à cheval.

Examen histologique. — L'examen microscopique confirme le diagnostic de néoplasme primitif développé sur une cirrhose. Nous ne décrirons pas longuement les lésions très instructives que présente le foie de ce malade. Au niveau des nodules, le foie a subi une transformation très étendue: les cellules hépatiques ont perdu leur ordonnance normale, on ne reconnaît plus l'architecture trabéculaire, les cellules forment soit de petits amas pleins, généralement arrondis, à noyau refoulé à la périphérie et au centre desquels on voit fréquemment une minuscule lumière, le plus souvent cette lumière s'élargit, une cavité se forme au centre de ces amas cellulaires, dans laquelle s'accumulent des produits de sécrétion plus ou moins abondants, formant des amas de teinte brunâtre. Parallèlement à ces lésions trabéculaires, on voit dans les larges travées du tissu conjonctif une multiplication extrêmement considéra-

ble des capillicules biliaires néo-formés tellement développés qu'on croirait en certains endroits le foie envahi par les trabécules d'une tumeur épithéliale. En un point on trouve sur les coupes, à côté des lésions précédemment décrites, une zone toute différente où en un point bien circonscrit les cellules hépatiques forment des sortes de plasmodies, multinucléés; au sein de ces plasmodies certains noyaux sont remarquables par leur grand volume, leur coloration très marquée, le développement des nucléoles métachromatiques. On assiste bien là à une évolution particulièrement déviée au point de vue histologique des éléments des travées hépatiques. Il est curieux dans ce foie de constater une série de modifications qui portent sur la travée, sur les capillicules biliaires et dont l'aboutissant est marqué par la transformation ultime de la cellule hépatique en un épithélioma à cellules polymorphes avec prédominance des formes giganto-cellulaires.

OBSERVATION V

R..., 57 ans. La malade entre dans le service le 26 janvier 1928, parce qu'elle éprouve de violentes douleurs sous les fausses côtes droites et dans l'épigastre. Ces douleurs ont commencé à se manifester il y a dix mois environ; elles étaient relativement peu intenses, vagues, très supportables, consistant en une sensation de pesanteur. Depuis deux mois elles ont empiré et pris une telle acuité que la malade a dû s'aliter il y a

une quinzaine de jours. Elle ajoute qu'elle est faible, qu'elle a maigri et qu'il lui est difficile de rester debout tant elle souffre du ventre.

Son interrogatoire révèle peu de renseignements à retenir touchant ses antécédents héréditaires. En ce qui la concerne, elle a eu une fièvre typhoïde à 7 ans, s'est bien portée jusqu'à 22 ans où elle contracta un érysipèle compliqué qui dura trois mois; à 32 ans elle est opérée d'un fibrome. Il y a un peu plus d'une année elle ressentit une douleur assez vive, brusquement apparue dans l'hypochondre droit; trois jours plus tard elle fut opérée par le Professeur Villard d'une cholécystite calculuse; on aurait vu à cette époque que le foie était un peu gros. Après cette opération, la malade resta quelques semaines sans souffrir; puis, peu à peu, les douleurs reprennent, mais bien différentes de celles qui avaient accompagné l'évolution de la cholécystite calculuse. C'étaient des douleurs de plus en plus vives qui persistèrent et amènent aujourd'hui la malade à l'hôpital.

Lors de l'examen fait à l'entrée on constate que la malade, qui doit avoir beaucoup maigri, a cependant conservé de l'embonpoint. Son teint n'est pas celui d'une hépatique. Elle accuse une anorexie profonde pour tous les aliments, mais surtout se plaint constamment de souffrir dans la région hépatique. L'exploration de l'abdomen montre que le foie est extrêmement volumineux, d'une dureté de bois; la surface accessible de l'organe n'est pas régulière, mais on perçoit des saillies que l'on ne peut comparer aux nodules rencontrés parfois dans les néoplasmes secondaires du

foie: il s'agit de voussures plus étendues, l'une particulièrement marquée fait saillie dans la région épigastrique; les fausses côtes sont soulevées par ce foie énorme et dur, la saillie épigastrique est particulièrement nette. Il faut remarquer que le foie est très douloureux à la palpation; la douleur n'est pas localisée en un point spécial du foie; partout où porte l'exploration la douleur est identique, même si la palpation est superficielle. Cette douleur est si vive que tout l'abdomen est pour ainsi dire sensible et que la malade appréhende qu'on l'examine. La rate ne paraît pas augmentée de volume, il n'y a pas d'ascite, ni de circulation collatérale, l'examen des autres appareils est négatif et la température oscille aux environs de 38°.

5 février. — En présence des symptômes constatés, on a pensé à une hépatite tertiaire fébrile, d'autant plus que la réaction sérologique pratiquée s'est montrée très positive.

8 Février. — L'évolution de l'affection a été extrêmement rapide. Deux symptômes étaient au premier plan:

1° L'augmentation de volume du foie que l'on a vu véritablement grossir à vue d'œil pendant ces quelques jours;

2° La douleur a été un des phénomènes dominants, elle était tellement vive qu'on a dû faire à la malade des injections de morphine. Cet énorme foie, de dureté ligneuse, se montrait à l'exploration sensible comme s'il eût contenu un abcès. La malade est morte brusquement.

A l'autopsie. — On trouve un foie énorme qui paraît bigarré, son poids est de 5 kg 500. L'aspect de cet or-

gane à la coupe est très particulier; de larges zones de teinte chamois où le parenchyme apparaît homogène, mou et luisant, alternent avec des zones de coloration brune; il existe une véritable marqueterie d'îlots polychromes plus ou moins bien nettement limités. En dehors des zones de teinte chamois, le parenchyme est dur, nulle part on ne voit des nodules blanchâtres circonscrits rappelant les nodules du cancer hépatique secondaire. Il n'existe aucune métastase dans les organes, sauf un petit nodule du volume d'un pois à la surface du poumon gauche. Le foie est entouré d'une gaine de périhépatite intense, la rate fibreuse est de volume normal. L'examen des autres viscères est négatif: nulle part la recherche attentive d'une tumeur primitive n'a donné de résultats, d'ailleurs l'aspect des lésions hépatiques n'est nullement celui d'un cancer secondaire.

Examen microscopique. — Les lésions que présente le foie sont complexes et d'analyse difficile; le foie est certainement envahi par une néoplasie épithéliale formée de cellules histologiquement dérivées des cellules hépatiques proprement dites, mais devenues monstrueuses, extrêmement atypiques et microscopiquement très malignes. Pour analyser les lésions il faut les prendre dans des points où subsistent encore des travées normales; on constate très nettement que les cellules atypiques proviennent des cellules des travées hépatiques. Le noyau devient volumineux, plissé et comme chiffonné; il contient des masses de chromatine irrégulièrement abondantes suivant les points. Autour du noyau l'aire protoplasmique homogène et acidophile

de la cellule hépatique peut persister, mais le plus souvent le protoplasma devient plus clair. Parallèlement à l'hypertrophie considérable du noyau, aux travées hépatiques se substituent des boyaux formés de cellules volumineuses à noyau chiffonné, à chromatine irrégulière avec de faux nucléoles rougeâtres. Il est remarquable de voir que ces cellules se multiplient peu par cariocynèse, elles refoulent pour ainsi dire les cellules hépatiques normales au voisinage desquelles elles sont situées; leur filiation à partir de la cellule hépatique s'établit d'une façon certaine. On est bien en présence d'une tumeur primitive, dérivée de la travée hépatique, peu à peu multipliée, considérablement développée et se substituant au tissu hépatique normal. Il est à signaler que dans le tissu hépatique qui persiste encore on note d'abondants dépôts biliaires et une orientation inversée de la cellule hépatique qui s'oriente par rapport à une sorte de lumière centrale à la façon d'une glande à sécrétion externe. Dans ces zones, où la structure du foie peut être encore analysée, on constate que les espaces portes sont envahis par un tissu conjonctif anormalement développé, riche en canalicules biliaires néo-formés comme on l'observe dans certaines cirrhoses. Il semble bien qu'il existait dans ce foie, avant l'apparition du néoplasme, un processus de sclérose insulaire portant sur quelques espaces portes et réalisant un îlot avec néo-formations canaliculaires et élargissement des canaux biliaires pré-existants. Notons enfin que les cellules néoplasiques atypiques ont envahi rapidement le système vasculaire hépatique, nous aurons à revenir sur ce point. Un fait singulier est l'exis-

tence dans des plages conjonctives étendues d'un certain nombre de fibres musculaires lissées, isolées; nulle part ces fibres ne forment des groupes compacts, c'est tout au plus si elles se réunissent par groupes de 2 à 3 éléments, et leur présence dans les plages conjonctives doit être retenue comme témoignage des lésions anciennes qui ont remanié le tissu conjonctif de ce foie. Sur de vastes zones le parenchyme hépatique a subi des dégénérescences qui l'ont transformé en une masse homogène; la substance fondamentale a la même coloration que les cellules hépatiques et se montre nettement acidophile, mais aucune structure n'est plus lisible. Quelques débris chromatinien, quelques leucocytes en voie de dégénérescence se voient dans ces zones d'homogénéisation qui paraissent bien des zones de dégénérescence par oblitération vasculaire. Il est très difficile de traduire par la description la variété et la richesse d'aspect que présente un semblable foie. Il faut retenir de son étude histologique:

1° Que l'on est en présence d'une tumeur hépatique primitive à éléments de grande malignité histologique qui a pour point de départ la cellule hépatique proprement dite. Il faut noter que tous les intermédiaires peuvent s'observer entre les cellules hépatiques restées normales et les grosses cellules qui infiltrent le parenchyme;

2° Qu'il existe, et nous insistons sur ce fait, dans ce foie, à distance du néoplasme, de larges îlots de sclérose ancienne, formée d'un tissu conjonctif épais au sein duquel se sont développées d'abondantes fibres musculaires lisses.

Conclusions

Les cancers primitifs du foie sont plus fréquents qu'il n'est classique de l'admettre. De toutes les formes qu'ils peuvent prendre, l'une des plus intéressantes et dont l'étude soulève le plus de problèmes est celle où le cancer s'associe à une cirrhose de l'organe. Cette forme pose une série de problèmes d'ordre clinique, pathogénique et histo-pathologique.

En ce qui concerne tout d'abord la partie clinique, nous attirons spécialement l'attention sur un symptôme qui n'a pas été expressément signalé, mais dont la valeur est réelle: nous voulons parler de la douleur. Lorsque chez un malade présentant un syndrome cirrhotique on constate que le foie, très dur, augmente de volume et devient très sensible à la palpation, l'apparition de ce dernier symptôme doit faire soupçonner la complication néoplasique de la cirrhose. La douleur peut être extrêmement vive, mais il sera difficile de constater ce signe lorsque le cancer s'associera à des variétés de cirrhose très atrophiques où le foie, très réduit de volume, inaccessible à la palpation, est caché sous la coupole diaphragmatique.

Dans l'association cancer et cirrhose, l'évolution néoplasique est secondaire, terminale. L'examen du foie, en dehors des zones cancérisées, montre que l'on a à faire à une cirrhose de date ancienne: l'existence, dans les travées de sclérose, de figures de reconstructions épithéliales, la présence de nerfs, parfois même de fibres musculaires lisses, est l'effet d'une inflammation antécédente au cancer qui ne crée autour de lui que des scléroses rudimentaires sans formations histologiques différenciées.

Il est dès lors utile de chercher là où les causes du processus cirrhotique primitif. Il faut s'attendre à trouver différents agents toxiques, infectieux, souvent associés. Or, dans un nombre relativement élevé de nos cas, nous avons pu mettre en évidence, par les antécédents, les associations cliniques, les réactions sérologiques, l'aspect histologique des lésions, le rôle de la syphilis. Si cette notion nous paraît bien établie, il ne s'ensuit nullement que d'autres causes d'irritation chronique lente du foie ne puissent, après avoir créé dans la glande des lésions chroniques, conjonctivo-épithéliales, se compliquer à la fin d'un processus néoplasique.

Vu :
Pour le DOYEN,
l'Assesseur,
ETIENNE ROLLET.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
FAVRE.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 22 Octobre 1929.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

Bibliographie

- ANDRAL. — Anatomie pathologique. 1829. Tome II, p. 603.
- BARJON et GARIN. — Cancer primitif du foie avec cirrhose. *Lyon Médical*. 1908. Tome I, p. 785.
- BONNAMOUR et GIRAUD. — Adeno cancer avec cirrhose. *Lyon Médical*. 1928. Tome II, p. 139.
- BRET. — Cancer primitif du foie. *Société Médicale des Hospices de Lyon*. Février 1908.
- BRISSAUD. — Adénome et cancer hépatique. *Archives générales de Médecine*. 1885. Tome II, p. 129.
- CADE (A.) et SAVY (P.). — Sur 3 cas de cancer primitif du foie avec cirrhose. *Lyon Médical*. 1908. Tome I p. 791.
- CAILLIAU et BURILANÉO. — Adeno cancer du foie avec cirrhose. *Société d'anatomie*. Juillet 1913.
- CHAPPET et MOURIQUAND. — Cancer nodulaire primitif du foie avec cirrhose. *Lyon Médical*. Juin 1908.
- COLLINET. — Note sur l'épithélioma primitif du foie avec cirrhose. *Société d'anatomie*. 1893.
- COURMONT (J.) et ANDRÉ. — Sur un cas de cancer du foie avec cirrhose. *Société Médicale des Hospices de Lyon*. Tome I, p. 512.
- COURMONT (J.) et CREMIEU (R.). — Cancer primitif du foie avec cirrhose. *Lyon Médical*. 1908. Tome I, p. 578.
- CRUVEILHIER. — Traité d'anatomie pathologique. 1864. Tome V, p. 158.

- DUMAS (A.). CHAIX et BROCHIER. — Adeno cancer du foie avec cirrhose. *Lyon Médical*. 1925. Tome I, p. 332.
- DÜRR. — Cancer du foie avec cirrhose. *Société d'anatomie*. Juin 1891.
- FETZER. — Beitrage zur histogenese der Leberkrebses. *Inaugural Abhandl.* Tübingen 1876.
- GARIN (Ch.) et CREMIEU (R.). — Revue générale des cancers primitifs du foie. *Gazette des Hôpitaux*. 1909. p. 877.
- HANOT (V.) et GILBERT (A.). — Etude sur les maladies du foie. 1888.
- HORST OERTEL. — Der epithelialkrebs namen tlich der Haut. Leipzig. 1865.
- KELSCH et KEINER. — Contribution à l'étude de l'adénome du foie. *Archives de physiologie*. 1876. p. 622.
- LANCERAUX. — Traité d'anatomie pathologique. Tome I.
- MARX. — Ziegler's Beiträge XXXVI. 1904.
- MILIAN. — Adénome avec cirrhose. *Société anatomique*. Mars 1897.
- MOLLARD (M.). — Cancer primitif du foie avec cirrhose. *Société Médicale des Hospices de Lyon*. 1908. Tome I, p. 789.
- MONNERET. — Du cancer du foie. *Archives générales de Médecine*. 1855. Tome I, p. 513.
- NAZARI. — Il polyclinico. 1906.
- PARSONS. — The Lancet. 1907.
- PEERLS. — Jahrb. d. allegemienen path. anat. und pathogenisis. B d I. 1877.
- PHILIPPE. — Cancer primitif du foie avec cirrhose. *Société anatomique*. Mai 1893.
- RENDU. — Cancer du foie. — Tumeur adénoïde. *Dictionnaire encyclopédique des Sociétés Médicales*, 1879. Tome III, p. 182.
- RINDFLEISCH. — Mikroskopische studien uber das Leber adenoid. *Archiv. d. Heilkunde*. Bd IX. 1868. S 387.

- SABOURIN. — Contribution à l'étude des lésions du parenchyme hépatique dans les cirrhoses. — Essai sur l'adénome. *Thèse*. Paris 1881.
- SCHÜPPEL. — Zur Lehre von der histogenese des Leberkrebses. *Archiv. d. Heilkunde*. Bd IX. 1868. S 387.
- SEVESTRE. — Cirrhose avec adenome hépatique. *Union Médicale*. 1882.
- TOLLEMER. — Cancer primitif du foie avec cirrhose. *Société anatomique*. Novembre 1891.
- WULFF. — Der primare Leberkrebs. *Inaugur Abhandl.* Tübingen 1876.
- WEIGERT. — Über primare Leber carcinome. *Archiv f. path. Anat und Phys.* Bd LXVII 1876.
-

TABLE DES MATIÈRES

<i>Chapitre premier.</i> — Etude clinique.....	7
<i>Chapitre II.</i> — Etiologie.....	13
<i>Chapitre III.</i> — Histogénèse.....	19
Observations.....	27
Conclusions	51
Bibliographie	53
